ITEM 245 : DIABETE DE TYPE 2

Diabète de type 2 = 80 à 90% des diabètes : prévalence = 3% de la population globale, soit 2 millions de diabétiques en France, âge moyen au diagnostic = 50 ans, ↗ incidence avec l'âge (10% > 65 ans), prévalence en augmentation (+6%/an)
- FdR : obésité, anomalie du métabolisme glucidique, atcds familiaux de diabète de type 2, ethnie (noir, hispanique)

Etapes	Insulino-résistance	= **Incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau des organes cibles** - Au niveau **musculaire** : défaut de captation musculaire du glucose - Au niveau **hépatique** : ↗ production hépatique de glucose ➝ hyperglycémie à jeun - Au niveau **adipocytaire** : lipolyse accrue, ↗ acides gras libres circulants
	Hyper-insulinisme	= **Hypersécrétion d'insuline** en réponse à l'insulino-résistance : à la phase initiale, pré-clinique - Conséquences : **HTA, ↗ LDL, ↘ HDL** - **Aggravation de l'insulino-sécrétion** et d'**insulino-résistance** (↗ du seuil *glucose sensor* des cellules β)
	Insulinopénie relative	= **Insuffisance de sécrétion d'insuline** : évolutif, inéluctable, s'aggravant avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à l'insulinopénie absolue (diabète insulino-dépendant) - Hyperglycémie, d'abord post-prandiale puis à jeun - Aggravé par la lipotoxicité et la glucotoxicité
Physio	Facteurs génétiques	= Rôle de plusieurs gènes du développement pancréatique ou de la synthèse d'insuline - Risque : - Population générale : 2 à 4% - 2 parents diabétiques : 30 à 60% - Atcd familial au 1er degré : 10 à 30% - Jumeaux vrais : 90 à 100%
	Facteurs environnementaux	= **Sédentarité, excès pondéral, syndrome métabolique** ➝ Pathologies associées : **hyperuricémie, goutte, SAOS, SOPK, stéatose hépatique**
Diagnostic	Dépistage	- Sujet âgé > 45 ans : à répéter tous les 3 ans en l'absence de FdR de diabète - Sujet à risque de diabète (obésité, syndrome métabolique, atcds familiaux de diabète de type 2, diabète gestationnel ou diabète temporairement induit…) : à répéter tous les ans si bilan normal
	Signes cliniques	➝ Tardifs, dus à l'hyperglycémie - **Polyurie, polydipsie, amaigrissement** - **Infection récidivante** ou **traînante**, **prurit vulvaire** chez la femme, **balanite** chez l'homme - BU : **glycosurie**, généralement sans cétonurie
	Confirmation biologique	- Intolérance au glucose : glycémie à jeun ≥ 1,10 g/L ➝ RHD - Diabète : - **Glycémie à jeun ≥ 1,26 g/**L, contrôlé à 2 reprises à quelques jours d'intervalle - **Glycémie aléatoire ≥ 2 g/L** (rarement), avec signes cliniques ou à 2 reprises
DD		- **Diabète de type 1 lent** : sujet mince, sans atcds familiaux, Ac anti-IA2 et GAD positifs - **Diabète génétique** : - **Diabète MODY 2** : diabète modéré du sujet jeune - **Diabète MODY 3** : diabète sévère du sujet jeune, rapidement insulinoréquerant - **Diabète 2ndr** : **atteinte pancréatite, hémochromatose, mucoviscidose, iatrogène, endocrinopathie**
TTT	Objectifs d'HbA1c personnalisés	➝ Dosage tous les 3 ou 4 mois
		Cas général : - Majorité des patients : **HbA1c ≤ 7%** - Diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué avec espérance de vie > 15 ans, sans atcds cardiovasculaires : **HbA1c ≤ 6,5%** - Diabète de type 2 avec comorbidité grave, espérance de vie limitée < 5 ans, complication macrovasculaire évoluée ou diabète de longue évolution > 10 ans avec objectif inatteignable ou hypoglycémies sévères : **HbA1c ≤ 8%**
		Personne âgée : - Vigoureuse : **HbA1c ≤ 7%** - Fragile : **HbA1c ≤ 8%** - Malade (mauvais état général, dépendance) : **HbA1c ≤ 9%** et/ou **glycémies préprandiales entre 1 et 2 g/L**
		Atcds cardio-vasculaires : - Complication macrovasculaire non évoluée : **HbA1c ≤ 7%** - Complication macrovasculaire évoluée = IDM avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun, tri-tronculaire ou IVA proximal), polyvasculaire (≥ 2 territoires symptomatiques), AOMI symptomatique, AVC récent < 6 mois : **HbA1c ≤ 8%**
		IRC : - Modérée (stade 3A ou 3B) = DFG > 30 ml/min: **HbA1c ≤ 7%** - Sévère ou terminale (stade 4 ou 5) = DFG < 30 ml/min : **HbA1c ≤ 8%**
	Autres objectifs	- Hypoglycémies modérées peu fréquente et absence d'hypoglycémies sévères - Prise en charge globale des FdRCV (HTA, tabac, dyslipidémie)

TTT

RHD		- **Régime hypocalorique** en cas de surcharge pondérale : objectif de perte de 5-10% du poids - **Alimentation équilibrée** : 50% de glucide, 30% de lipides, 20% de protéines - Eviction des sucres d'absorption rapide, notamment liquide ou en prise isolée (↗ l'effet glycémiant) - Limiter la prise d'alcool (calorique et hypoglycémiant) - **Activité physique** : en endurance et résistance, > 30 minutes/jour par tranches de > 10 minutes
	Glucides	- Source : **pain** (50% de glucides), **céréales, féculents** (20% de glucides), **fruits, lait, yaourt** - Equivalence glucidique : - 40 g de pain = 100 g de féculents cuits = **20 g de glucides** - Fruit moyen = bol de lait = yaourt au fruit = **15 g de glucide**
ANTI-DIABETIQUES ORAUX	**Metformine** **Biguanide** Glucophage® Stagid®	= **Insulino-sensibilisateur** : ↘ l'insulino-résistance, surtout hépatique ➙ ↘ HbA1c de 1% - Avantages : aucune prise de poids, non hypoglycémiant, protection cardiovasculaire
		EI : - **Troubles digestifs ++** : **douleur, diarrhée** ➙ à prendre en milieu ou fin de repas - **Acidose lactique** si accumulation ➙ Arrêt en cas de situation à risque : injection de produit de contraste, anesthésie…
		CI : - **Pathologie aiguë, hypoxie tissulaire** - **Insuffisance rénale sévère < 30 ml/min** (mi-dose en cas d'IRC modérée < 60 ml/min) - **Insuffisance hépatique, cardiaque** ou **respiratoire**
	Sulfamide **Glicazide** Diamicron® **Glimepiride** Amarel® **Glibenclamide** Daonil®	= **Insulino-sécréteur d'action pancréatique**, via le **récepteur SUR** ➙ ↘ HbA1c de 1%
		EI : - **Hypoglycémie** - **Prise de poids** - **Interactions médicamenteuses** (AINS, diurétique, AVK, myconazole …)
		CI : - **Insuffisance hépatique sévère** - **Insuffisance rénale sévère < 30 ml/min** (↘ dose en cas d'IRC modérée < 60 ml/min) - **Allergie aux sulfamides**
	Glinide **Répaglinide** Novonorm®	= **Insulinosécréteur à action courte** (récepteur KIR), pris avant chaque repas ➙ ↘ HbA1c de 1% - Utilisable chez le sujet âgé < 75 ans ou insuffisant rénal (même sévère) - Durée d'action courte : ne pas prendre le comprimé en l'absence de prise alimentaire
		EI : - **Hypoglycémie** (risque moindre par rapport aux sulfamides, de courte durée) - Sans allergie croisée aux sulfamides
		CI : - **Insuffisance hépatique**
	Inhibiteur α-glucosidase **Acarbose** Glucor® **Miglitol** Diastabol®	= Retarde l'absorption de glucides complexes : ↘ pic post-prandial de 20% ➙ ↘ HbA1c de 0,5% - Utilisable chez le sujet âgé, insuffisant rénal > 25 ml/min ou insuffisant hépatique
		EI : - **Troubles digestifs : flatulences, diarrhées** ➙ ↗ progressive de posologie
		CI : - **Maladies digestives chroniques** - **Insuffisance rénale < 25 ml/min**
	Inhibiteur de DPP4 **Sitagliptine** Januvia®, Xelevia® **Vildagliptine** Galvus® **Saxagliptine** Onglyza®	= **Insulino-sécréteur incrétino-mimétique**, empêchant la dégradation du GLP1 (*glucagon-like peptide*) et du GIP, notamment en post-prandiale ➙ ↘ HbA1c de 0,5 à 1% - Avantages : aucune prise de poids (sans perte de poids), non hypoglycémiant
		EI : - **Infection ORL** - **Allergie**
		CI : - **Insuffisance rénale terminale < 15 ml/min** (utilisable si > 15 ml/min à dose adaptée) - **Insuffisance hépatique** (ASAT ou ALAT > 3N) - **Insuffisance cardiaque**
	Analogue GLP1 **Liraglutide** Victoza® **Exénatide** Byetta® **Dulaglutide** Trulicity®	= **Insulino-sécréteur incrétino-mimétique** : sous-cutané 1-2/j ou 1/sem ➙ ↘ HbA1c de 1-1,5% - Avantages : perte de poids, non hypoglycémiant, amélioration de la dyslipidémie et de l'HTA
		EI : - **Digestifs** : **nausées, vomissements, diarrhées** - **Pancréatite aiguë**
		CI : - **Insuffisance rénale sévère < 30 ml/min** - **Antécédent de pancréatopathie**
	Gliflozine **Dapagliflozine** **Canaglifozine** **Empagliflozine**	= Augmentation de l'élimination rénale du glucose par inhibition du SGLT2 : - **AMM européenne** récente, non commercialisé en France - Avantages : **perte de poids, non hypoglycémiant** - Risques : **infection génitale, infection urinaire, acidocétose**

<table>
<tr><td rowspan="11">Stratégie thérapeutique</td><td>RHD</td><td colspan="3">- RHD seules pendant 3 à 6 mois en 1ère intention avant de débuter un ADO</td></tr>
<tr><td rowspan="9">ADO</td><td>Mono-thérapie</td><td colspan="2">- Metformine en 1ère intention
- Sulfamide en 2nd intention si contre-indication ou intolérance à la metformine</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Bithérapie</td><td colspan="2">- Metformine + sulfamide en 1ère intention</td></tr>
<tr><td>CI/intolérance au sulfamide</td><td>- Ecart < 1% : metformine + glinide, inhibiteur d'α-glucosidase ou inhibiteur de DPP4
- Ecart > 1% ou échec : metformine + insuline ou analogue de GLP1</td></tr>
<tr><td>CI/intolérance à la metformine</td><td>- Ecart < 1% : sulfamide + inhibiteur α-glucosidase ou inhibiteur de DPP4
- Ecart > 1% ou échec : sulfamide + insuline ou analogue GLP1</td></tr>
<tr><td colspan="2">➝ Privilégier le répaglinide en cas de prise alimentaire irrégulière
➝ Privilégier un inhibiteur de l'α-glucosidase en cas de risque d'hypoglycémie sévère
➝ Privilégier les inhibiteurs de DPP4 si nécessité de ne pas prendre de poids
➝ Privilégier les analogues du GLP1 si IMC > 30, prise de poids sous insuline ou risque d'hypoglycémie sévère</td></tr>
<tr><td>Trithérapie</td><td colspan="2">- Ecart < 1% : ajout inhibiteur de l'α-glucosidase ou gliptine
- Ecart > 1% ou échec : ajout insuline ou analogue de GLP1
➝ En cas d'échec d'une bithérapie avec insuline ou analogue GLP1 : insulinothérapie</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Insulino-thérapie</td><td>Indication</td><td colspan="2">- Echec du traitement oral : HbA1c supérieure aux objectifs sous traitement bien conduit
- Contre-indication ou intolérance aux ADO ou analogues de GLP1
- Signes d'insulino-réquerance (amaigrissement, asthénie, amyotrophie, SPUPD)
- Situation aiguë intercurrente : chirurgie, grossesse, accident intercurrent…
- D'emblée : diabète très déséquilibré avec glycémies > 3 g/L répétées et/ou HbA1c > 10%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Modalités</td><td>Insulino-thérapie combinée</td><td>- 1 injection d'insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou d'insuline lente (Lantus®, Lévémir®) au coucher ou le matin
- Associée aux ADO : metformine systématiquement poursuivie
➝ La poursuite des autres ADO n'est pas obligatoire : arrêt des inhibiteurs de la DPP4 et des inhibiteurs de l'α-glucosidase, poursuite possible des sulfamides et glinide (à posologie adaptée), poursuite des analogues GLP1 sur avis spé
- Début à 0,2 UI/kg/j (dose moyenne de 0,45 UI/kg)
- Adaptation sur la glycémie capillaire au réveil : objectif < 1,10 g/L</td></tr>
<tr><td>Insulino-thérapie exclusive</td><td>= Au stade d'absence de sécrétion d'insuline résiduelle
- 2 à 4 injections d'insuline, en schéma basal-bolus ou mélange rapide/intermédiaire</td></tr>
<tr><td colspan="3">➝ L'insulinothérapie est une contre-indication au renouvellement du permis poids lourd (C, D, E) sauf avis spécialisé favorable</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Suivi</td><td>Auto-surveillance glycémique</td><td colspan="2">➝ Non systématique : en cas de maladie intercurrente, pour sensibiliser le patient à l'intérêt des RHD, pour déterminer la posologie d'un ADO à risque hypoglycémiant
- Patient sous ADO seuls : 200 bandelettes remboursées/an (↗ si traitement à risque hypoglycémiant)
- Patient sous insuline : auto-surveillance glycémique ≥ nombre d'injections/jour</td></tr>
<tr><td>Adaptation du traitement</td><td colspan="2">- Réévaluation tous les 3 à 6 mois (ou plus rapidement en cas d'hypoglycémie ou d'intolérance au traitement)</td></tr>
<tr><td>Bilan des complications</td><td colspan="2">- Bilan annuel : - Bilan lipidique
- Recherche de microalbuminurie
- Créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine
- FO avec dilatation systématique
- ECG de repos
- Echographie-Doppler des membres inférieurs : sujet > 40 ans ou diabète évoluant depuis 20 ans, à répéter tous les 5 ans (ou moins en cas de FdRCV associés)</td></tr>
</table>